



ジチオジケトピペラジナルカロイド(-)-Acetylaranotinおよび(+)-MPC1001Bの全合成

著者	黒木 太一
号	49
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博(薬科)第19号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00121687

ジチオジケトピペラジンアルカロイド

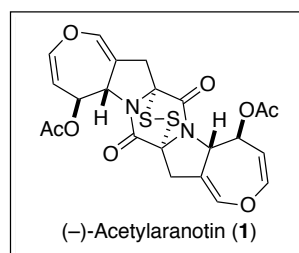
(-)-Acetylaranotin および(+)-MPC1001B の全合成

医薬製造化学分野 黒木 太一

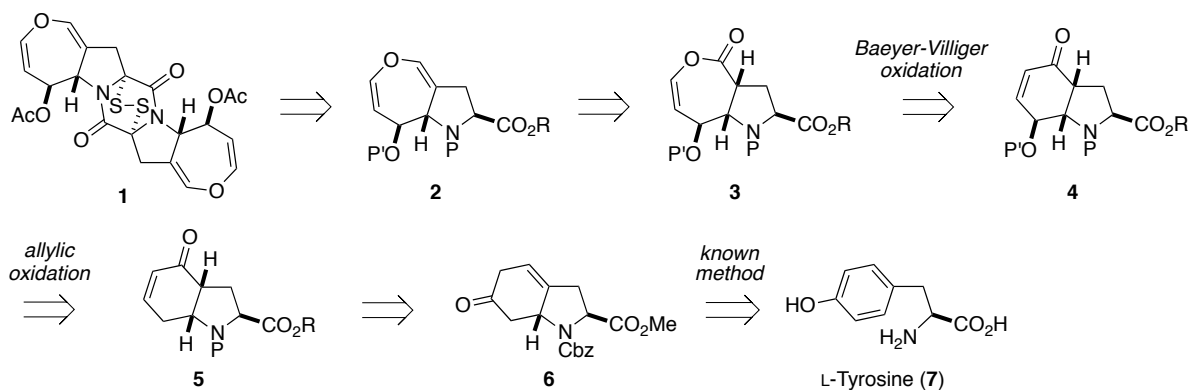
ジヒドロオキセピン骨格を有するジチオジケトピペラジン類は、魅力的な生物活性を示すことから広く注目を集めている。しかし、特異な骨格を有することから、それらの合成法は十分に確立されていない。本研究では、特異なジヒドロオキセピン構造を有する acetylaranotin、およびジヒドロオキセピンに加え 15 員環構造を有する MPC1001B に着目した。有益な生物活性を有するこれら天然物の合成法を確立することにより、新たな創薬シーズの供給ができると考え合成研究に着手した。

1. (-)-Acetylaranotin の全合成

【背景】 (-)-Acetylaranotin (**1**)は、Neuss らによって真菌 *Arachniotus aureus* の代謝物より単離、構造決定されたジチオジケトピペラジンであり、ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害作用やヒト結腸がん細胞に対する細胞毒性を示す。特徴的なジヒドロオキセピン骨格を有することから、広く注目されているにもかかわらず、研究開始時、全合成例は皆無であり、その後、Reisman らによる初の全合成が達成された。以上の背景の下、他の誘導体合成にも展開可能なジヒドロオキセピン構築法の開発と **1** の全合成を目的として研究に着手した。その結果、Pd 触媒を用いるカップリングにより多様な置換基導入が可能なエノールトリフラート形成を経るジヒドロオキセピン骨格の構築に成功し、**1** の全合成を達成した。

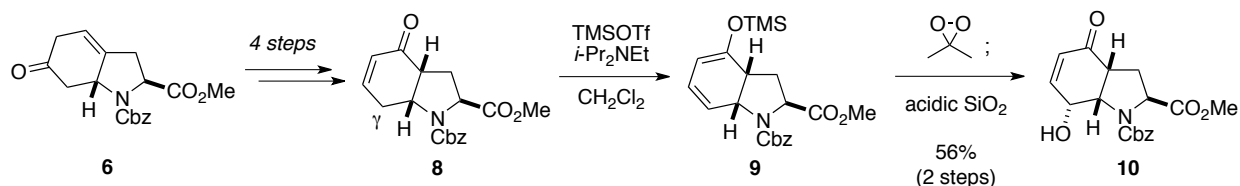


【逆合成解析】 C_2 対称中心を有する **1** は、ジヒドロオキセピンユニット **2** の二量化を経て得られると考えた。ジヒドロオキセピン骨格は、エノン **4** の Baeyer-Villiger 酸化を経る環拡大反応により構築することとした。**4** のエノン γ 位のヒドロキシル基は **5** のアリル位酸化によって導入することを計画した。**5** は、文献既知の β,γ -不飽和ケトン **6** から誘導可能であると考えた。

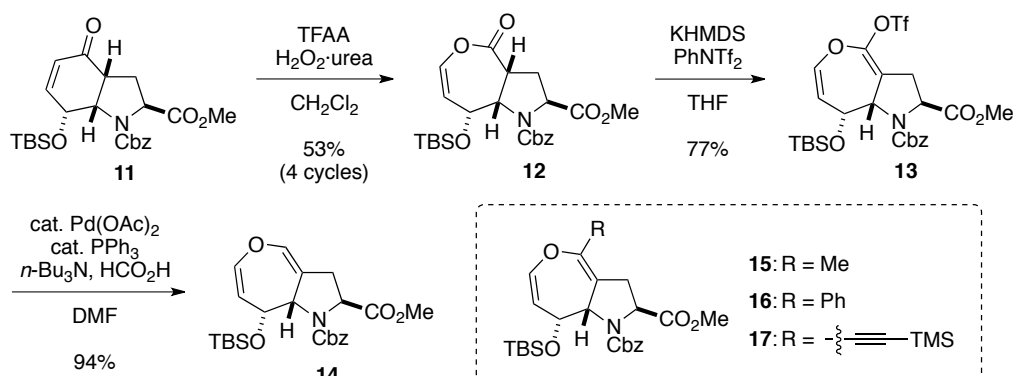


【ビニロガス Rubottom 酸化反応による γ -ヒドロキシエノンの形成】 文献既知の手法に従い合成した **6** を、Wharton 転位を含む 4 工程の変換により、エノン **8** へ導いた。続いて、桑嶋らの報告を参考に、ビニロガス Rubottom 酸化を検討したところ、ヒドロキシ基をエノン γ 位へ位置選択的に導入することに成功した。すなわち、シリルジエノールエーテル **9** に対してジメチルジオキシランを作用させた後、後処理として酸性シリカ

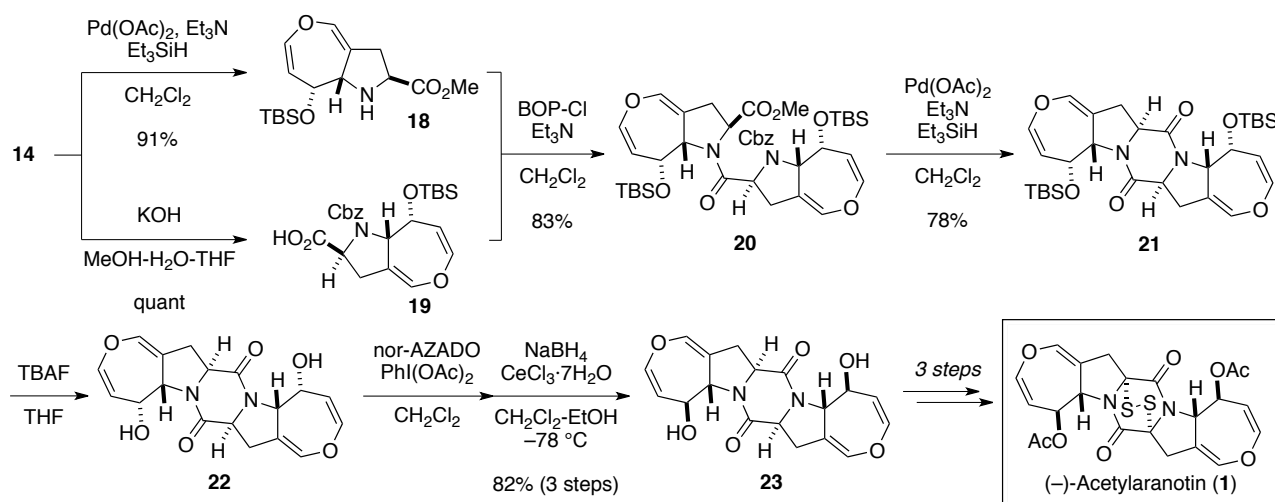
ゲルを加えることで γ -ヒドロキシエノン収率 56%で得た。しかし、予想に反して、天然物とは逆の立体化学を有するアルコール **10** が生成していることが分かった。



【ジヒドロオキセピン骨格の構築】ヒドロキシ基の立体反転は合成終盤に行くこととし、ジヒドロオキセピン環の構築を検討した。TBS エーテル **11** に対してトリフルオロ過酢酸を作用させたところ、 sp^2 炭素が選択的に転位したエノールラクトン **12** を得た。その後、エノールトリフラート **13** を経るカルボニル基の還元的除去によりジヒドロオキセピン **14** を合成した。また、誘導体合成への展開を視野に入れ、エノールトリフラート **13** に対して、Pd 触媒を用いる種々のカップリング反応を行ったところ、メチル基、フェニル基、およびアルキニル基が導入可能であることが分かった。

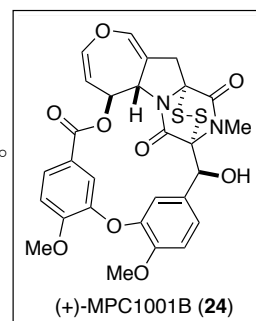


【Acetylaranotin の全合成】**14** からそれぞれ得られたアミン **18** とカルボン酸 **19** を、BOP-Cl により縮合させアミド **20** を得た。なお、興味深いことに、天然物と同一の立体化学を有する、**18** と **19** の TBS オキシ基に関するエピマーを縮合させた場合、目的物は低収率にとどまった。その後、Cbz 基の加水素分解と生じたアミンとエステルとの分子内縮合反応により、ジケトピペラジン **21** を構築した。続いて、TBS 基を除去した後、nor-AZADO を用いるジオール **22** の酸化、つづく -78°C での Luche 還元を行いヒドロキシ基の立体化学を反転させ、Reisman らの合成中間体 **23** を単一の異性体として得た。最後に、Reisman らの手法に従い、ジオールのアセチル化とジスルフィド結合の導入を行って、(-)-**1** の全合成を達成した。

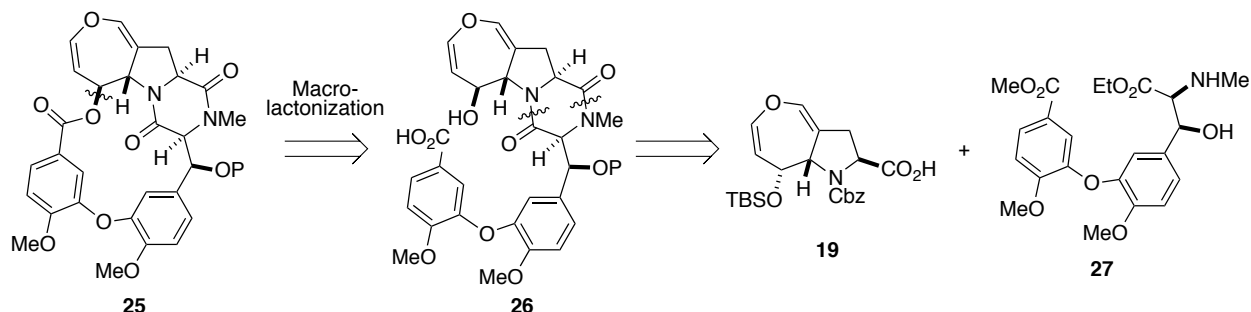


2. (+)-MPC1001B の全合成

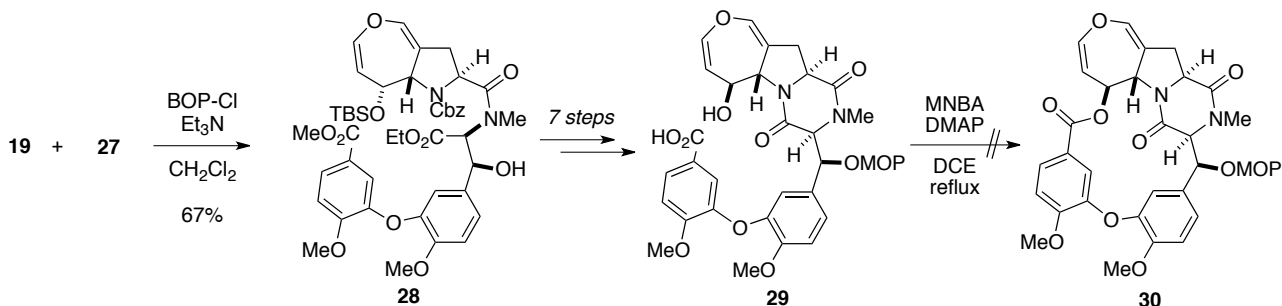
【背景】 MPC1001B (**24**)は 2004 年、協和発酵工業(株)の小野寺、神田らによって糸状菌 *Cladorrhinum* sp. KY4922 株から単離、構造決定されたジチオジケトピペラジンアルカロイドである。**24** は、生物活性としてヒト前立腺がん細胞に対して強力な増殖抑制作用($IC_{50} = 39$ nM)を示すことから広く注目を集め、合成研究が行われている。しかし、ジヒドロオキセピン環や 15 員環マクロラクトン、アルドール構造を持つジチオジケトピペラジンなど、強い塩基性ならびに酸性条件下では損なわれることが懸念される複雑な構造を有するためいまだ全合成報告はなく、基本骨格の構築すら達成されていなかった。そこで、**24** の初の全合成達成を目的として研究に着手した。



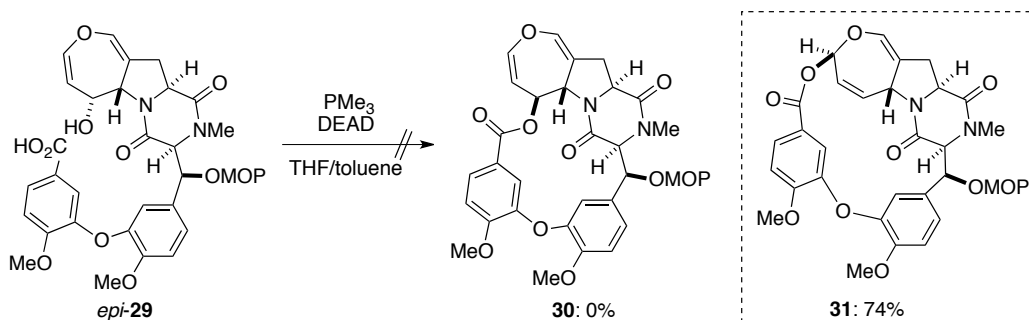
【分子内エステル結合形成を経る 15 員環構築の試み】 15 員環 **25** は、セコ酸 **26** のマクロラクトン化によって構築できると期待した。**26** は、(-)-acetylaranotin (**1**)の合成中間体であるカルボン酸 **19** とビアリールエーテル構造を有するβ-ヒドロキシ-α-アミノエステル **27** との縮合を経て合成可能であると考えた。



別途合成したβ-ヒドロキシ-α-アミノエステル **27** をカルボン酸 **19** と縮合させアミド **28** を得た。その後、7 工程の変換を経て、**28** をセコ酸 **29** へと導いた。しかし、**29** をジクロロエタン中加熱還流条件下に付し、椎名らによって報告されているマクロラクトン化の条件を検討したところ、環化体 **30** は全く生成しなかった。

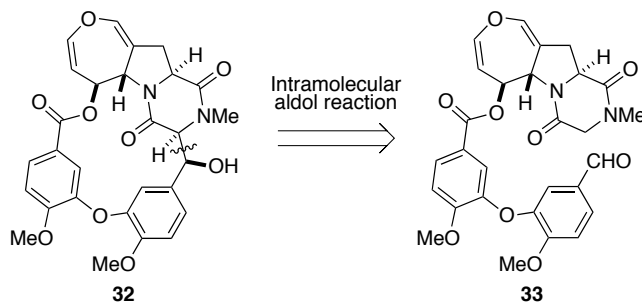


続いて、セコ酸 *epi*-**29** を用いて分子内光延反応による 15 員環構築を試みた。しかし、*epi*-**29** を PMe₃ と DEAD を用いる光延条件に付したところ、**30** は全く得られず、位置異性体 **31** が生成するのみだった。

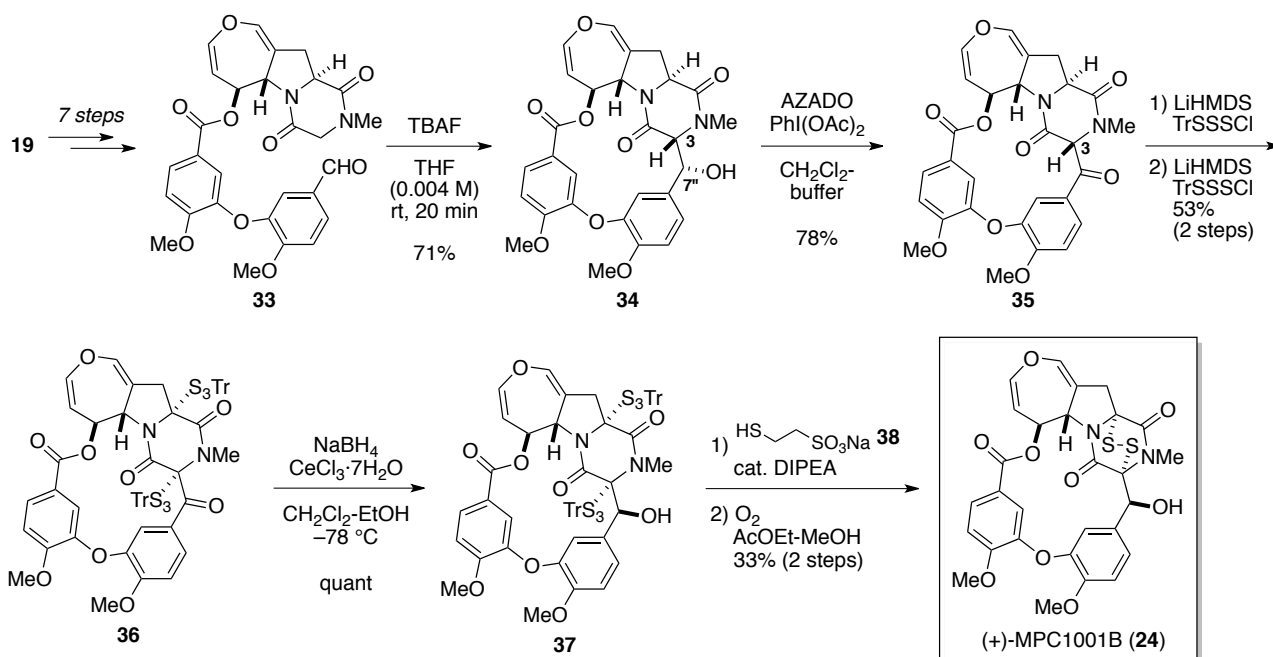


【分子内アルドール反応による 15 員環構築と MPC1001B の全合成】

マクロラクトン化、および分子内光延反応のいずれの条件においても 15 員環構築が困難であったため、合成計画を変更した。**32** の β -ヒドロキシアミド構造に着目し、アルデヒド **33** の分子内アルドール反応による 15 員環の構築を検討することとした。



カルボン酸 **19** から 7 工程の変換により導いたアルデヒド **33** を用いて、分子内アルドール反応の検討を行った。LiHMDS などの強塩基を用いる条件では環化体は全く得られなかったが、興味深いことに、TBAF を作用させることにより良好な収率で 15 員環 **34** を単一の異性体として得ることに成功した。X 線結晶構造解析の結果、**34** の C3 および C7'' 位の立体化学が天然物と異なることが分かったが、ジスルフィド導入後に反転させることとした。ジクロロメタン-リン酸緩衝液中 AZADO を用いてアルコール **34** をケトン **35** へと酸化した。続いて、**35** に対して LiHMDS と TrSSSCl を作用させ C3 位ヘトリスルフィドを導入した後、同条件を繰り返すことでジケトピペラジン両 α 位の硫黄官能基化に成功した。その後、 -78°C にて Luche 還元を行いアルコール **37** を単一の異性体として得た。最後に、**37** にチオール **38** を作用させ、ジトリスルフィドをジチオールまで還元した後、酸素雰囲気下に付すことでジスルフィド結合を形成し、(+)-**24** の初の全合成を達成した。



【結論】

本研究では、他の誘導体合成にも応用可能なジヒドロオキセピン構築法の開発に成功し、(-)-acetylaranotin の全合成を達成した。また、MPC 類の有する 15 員環構築に成功し、(+)-MPC1001B の初の全合成を達成した。本研究結果は、今後多様な類縁体や誘導体合成へ応用されることが期待される。

【文献】

- 1) Fujiwara, H.; Kurogi, T.; Okaya, S.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13062.
- 2) Kurogi, T.; Okaya, S.; Fujiwara, H.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 283.

論文提出者: 黒木 太一

論文審査委員 (主査): 岩渕 好治

論文題目: ジチオジケトピペラジンアルカロイド

(-)-Acetylaranotin および(+)-MPC1001B の全合成

ジヒドロオキセピン骨格を有するジチオジケトピペラジン類は、がん細胞増殖抑制作用等の魅力的な生物活性を示すことから広く注目を集めている。しかし、特異な骨格を有することから、それらの合成法は十分に確立されていない。そのため、この化合物群に関する構造活性相関研究も十分に行われていないのが現状である。本研究において、論文提出者は、誘導体合成にも応用可能な新規ジヒドロオキセピンユニット構築法を開発し、(-)-acetylaranotin と(+)-MPC1001B の全合成を達成している。

第一章では、ジヒドロオキセピンユニット構築法の確立と、それを用いた(-)-acetylaranotin の全合成を述べている。本ジヒドロオキセピンユニット構築法の鍵工程は、Baeyer-Villiger 酸化による 6 員環エノンから 7 員環エノールラクトンへの環拡大とエノールトリフラートを経たジヒドロオキセピン骨格の構築である。さらに、トリフラートに対してパラジウム触媒を用いるカップリング反応を行うことで、アルキン、芳香環、アルキル基など、多様な側鎖が導入可能であることを見だし、誘導体合成における本ジヒドロオキセピン合成法の有用性も示している。その後、アセトキシ基に関して天然物と逆の立体化学を有するジヒドロオキセピンユニットを用いると高収率で二量化反応が進行することを見だし、架橋ジスルフィドの構築を経て(-)-acetylaranotin の全合成を達成している。

第二章では、上記ジヒドロオキセピンユニット合成法を基にして達成した、MPC1001B の初の全合成について述べている。本合成では、TBAF を用いる分子内アルドール反応によって、これまで構築例のない 15 員環構造を初めて合成している。また、マクロラクトン化や分子内光延反応により、MPC1001B の有するエステル結合を形成し、15 員環を構築することが困難である知見も得ている。その後、TrSSS 基の転位反応を経るジケトピペラジン両 α 位への硫黄官能基導入に成功し、MPC1001B の世界初の全合成を達成している。

以上、論文提出者は、本研究において多様な置換基導入を可能にする新規ジヒドロオキセピンユニット構築法の開発、および、MPC 類の有する特異な 15 員環構造の構築に成功し、がん細胞増殖抑制作用など魅力的な生物活性を有する(-)-acetylaranotin および、(+)-MPC1001B の全合成を達成した。本研究成果は、本化合物群の類縁体合成や、より強力な薬理活性を有する誘導体合成を行う上で重要な知見を提供するものであり、今後の有機合成化学および創薬化学の発展に寄与することが期待される。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として合格と認める。